

特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 06 OCT 2005

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 PW0-24649	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP2004/005429	国際出願日 (日.月.年) 15.04.2004	優先日 (日.月.年) 22.04.2003
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. ⁷ A61K45/00, 31/192, 31/426, A61P25/28, 25/16, 9/10, 21/00, 25/00, 25/02		
出願人 (氏名又は名称) アステラス製薬株式会社		

- この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 8 ページからなる。
- この報告には次の附属物件も添付されている。
 - ☒ 附属書類は全部で 2 ページである。
 - ☒ 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT規則70.16及び実施細則第607号参照)
 - ☐ 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
 - ☐ 電子媒体は全部で _____ (電子媒体の種類、数を示す)。
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。(実施細則第802号参照)

4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- | | | |
|----|--------|--|
| 目次 | 第I欄 | 国際予備審査報告の基礎 |
| | 第II欄 | 優先権 |
| | 第III欄 | 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 |
| | 第IV欄 | 発明の単一性の欠如 |
| | 第V欄 | PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 |
| | 第VI欄 | ある種の引用文献 |
| | 第VII欄 | 国際出願の不備 |
| | 第VIII欄 | 国際出願に対する意見 |

国際予備審査の請求書を受理した日 22.12.2004	国際予備審査報告を作成した日 20.09.2005		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大久保 元浩	4C	8828
電話番号 03-3581-1101 内線 3452			

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
- ☐ PCT規則12.4にいう国際公開
- ☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 1-35 _____ ページ、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 3-10, 12-17 _____ 項、出願時に提出されたもの

第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの

第 1, 2, 11, 18, 19 _____ 項*、22.12.2004 付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ 項*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの

第 _____ ページ/図*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

第 _____ ページ/図*、_____ 付けで国際予備審査機関が受理したもの

☐ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表(具体的に記載すること)

☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ

☐ 請求の範囲 第 _____ 項

☐ 図面 第 _____ ページ/図

☐ 配列表(具体的に記載すること)

☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 2, 5, 6, 8, 10

理由:

☒ この国際出願又は請求の範囲 2, 5, 6, 8, 10 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 2, 5, 6, 8, 10 は、治療による人体の処置方法に係る態様を含むものであって、PCT第34条(4)(a)(i)及びPCT規則67.1(iv)の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 2, 5, 6, 8, 10 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

☐ 提出されていない。
☐ 所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

☐ 提出されていない。
☐ 所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

☐ 提出されていない。
☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、
それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1, 3, 4, 7, 9, 11-19	有
	請求の範囲		無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1, 3, 4, 7, 9, 11-19	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1, 3, 4, 7, 9, 11-19	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

- ・文献1: WO 02/100836 A2 (ACTIVE PASS PHARM INC) 2002.12.19 文献全体、CLAIMS、p.43 第14行-p.46 末行、EXAMPLES & US 2003/125338 A & US 2003/191144 A & EP 1399426 A2
- ・文献2: WO 02/28433 A2 (GLAXO GROUP LTD) 2002.04.11 文献全体、Claims、p.3 第11行、第24-31行、p.21-24 & AU 2001/92044 B & US 2004/29938 A & JP 2004-510749 A
- ・文献3: WO 99/4815 A1 (YAMANOUCHI PHARM CO LTD) 1999.02.04 文献全体、p.13 第4,5行、実施例1,2 & AU 98/83559 B & EP 1023907 A1
- ・文献4: JP 2001-354671 A (日本ケミファ株式会社) 2001.12.25 文献全体、請求項11、p.28 第53欄第5-6行、実施例10 & WO 01/79197 A1 & AU 2001/42747 B
- ・文献5: WO 03/16291 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO) 2003.02.27 文献全体、請求項18、p.32 第10-11行、実施例51-53
- ・文献6: WO 02/76957 A1 (NIPPON CHEMIPHAR CO) 2002.10.03 文献全体、p.17 第30-50行、実施例3 & EP 1371650 A1 & AU 2002/232243 B
- ・文献7: PETERS, JM et al. 'Growth, adipose, brain, and skin alterations resulting from targeted disruption of the mouse peroxisome proliferator-activated receptor β (δ).' Mol. Cell. Biol., (2000) vol.20 no.14 p.5119-5128 文献全体
- ・文献8: SALUJA, I. et al. 'PPAR δ agonists stimulate oligodendrocyte differentiation in tissue culture.' Glia, (2001) vol.33 no.3 p.191-204 文献全体
- ・文献9: BASU-MODAK, S. et al. 'Peroxisome proliferator-activated receptor β regulates acyl-CoA synthetase 2 in reaggregated rat brain cell cultures.' J. Biol. Chem., (1999) vol.274 no.50 p.35881-35888 文献全体
- ・文献10: JP 10-324626 A (小野薬品工業株式会社) 1998.12.08 文献全体、請求項8,9、【0021】、【0035】 & EP 632008 A1 & CA 2124784 A1 & JP 7-316092 A & JP 9-118644 A & JP 10-204023 A & US 6201021 A & US 2003/96802 A

第VI欄 ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則 70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 03/33493 A1 [E, X/E, Y]	24. 04. 2003	09. 10. 2002	12. 10. 2001

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則 70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

第Ⅷ欄 国際出願に対する意見

請求の範囲、明細書及び図面の明瞭性又は請求の範囲の明細書による十分な裏付についての意見を次に示す。

〔1〕

請求の範囲1は、「PPAR δ アゴニスト」という、所望の性質により適宜された化合物を有効成分とするパーキンソン病、脳梗塞、頭部外傷、脳出血又は脊髄損傷の治療剤に関するものである。そして、請求の範囲1は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

また、「PPAR δ アゴニスト」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲1は、PCT6条における明確性の要件も欠いている（一般に、医薬化合物を含む化合物分野において、化学構造のみからその化合物の性状を予測することは困難であることから、「PPAR δ アゴニスト」としての性質を有する様々な化学構造の化合物が複数種知られていたからといって、そのことのみを以ては、当該「PPAR δ アゴニスト」としていかなるものがこれに該当し、またいかなるものが該当しないのか、が直ちに明確に把握できるとはいえない）。

よって、本報告書では、請求の範囲9、17に規定されている化合物の他、PPAR δ アゴニスト活性を有することが明らかな化合物と、請求の範囲1規定のいずれかの疾患に対する改善作用との関連について主に行った先行技術調査の結果に基づき、見解を報告するものである。

〔2〕

V欄で述べたように、PPAR δ アゴニストに該当する化合物を、中枢神経細胞の変性・損傷又は細胞死を伴う疾患の治療のための有効成分として採用することは、本願優先日前既知の技術事項であったと認められることを踏まえれば（例えばV欄中の文献1や2-6、10-14のいずれかを参照のこと）、PPAR δ アゴニスト化合物の適用対象疾患として請求の範囲1に規定されているパーキンソン病、脳梗塞、頭部外傷、脳出血、脊髄損傷は、少なくとも、（中枢神経細胞の変性・損傷又は細胞死をしばしば伴うという点以外の）特別な技術的特徴を常に共有する疾患群同士である、とは直ちに認められない。

しかも、請求の範囲1規定の各種疾患の中には、「頭部外傷」のように、中枢もしくは末梢の神経細胞の変性・損傷を必ずしも伴わない症状を含むものも存在することから、前記各種疾患の全てが、本願出願時、作用機序が共通している等の密接な関連性があるものとして当業者に認識されていたものとも認められない。

そうすると、少なくとも請求の範囲1、11の各々に含まれる、PPAR δ アゴニストに該当する任意の化合物と上記いずれかの疾患との組み合わせの態様の全てが、各請求の範囲中で特別な技術的特徴を共有しているとはいえず、単一の一般的発明概念を形成しまとまりのあるように連関しているとはいえない。

請求の範囲1、11と同様、PPAR δ アゴニスト化合物及び／又は適用対象疾患が十分に特定されていない、請求の範囲7、14、15についても、上で述べたような不備が存在する。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

- ・文献 1 1 : JP 2002-543124 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2002.12.17 文献全体 & WO 00/66110 A1 & AU 2000/47481 B & EP 1185259 A1 & US 6395780 A
- ・文献 1 2 : WO 01/39779 A1 (UCB SA) 2001.06.07 文献全体 & AU 2001/15241 B & EP 1244456 A1 & JP 2003-515564 A
- ・文献 1 3 : JP 2002-539245 A (シンクロニューロン, エルエルシー) 2002.11.19 文献全体 & WO 00/56301 A2 & AU 2000/38950 B & EP 1162960 A2 & US 6391922 A & US 2002/119912 A
- ・文献 1 4 : 高橋恵他 ‘症例報告 バルプロ酸ナトリウムが暴力に有効であったアルツハイマー型痴呆の 1 例’ 脳と神経, (1996) vol.48 no.8 p.757-760 文献全体
- ・文献 1 5 : LAMPEN, A. et al. ‘New molecular bioassays for the estimation of the teratogenic potency of valproic acid derivatives in vitro: activation of the peroxisomal proliferator-activated receptor (PPAR δ).’ Toxicol. Appl. Pharmacol., (1999) vol.160 no.3 p.238-249

[1]

文献 1 には、PPAR δ アゴニスト活性を有し、細胞における β -アミロイドの産生/放出を調節し得る化合物を、アルツハイマーの治療のための薬効成分として採用することが記載されている。ここで、アルツハイマー病は請求の範囲 1 6 にいう「中枢神経細胞死」を伴う神経変性疾患であるし、また、PPAR δ アゴニストが、グリア細胞の分化・増殖誘導や、脳の脂質代謝において重要な 2 型アシル-CoA 合成酵素の制御等、神経組織（もしくは神経細胞）の産生・活性化に重要な役割を担っていると考えられることは、文献 7-9 にも記載されているように、本願優先日前既に広く知られたところであったと認められるから、例えば文献 1 中記載の上記 β -アミロイド産生/放出制御化合物や p.13 第 30 行-p.14 第 6 行に例示される周知の PPAR δ アゴニスト化合物を適用することにより、アルツハイマー病の改善を通して中枢神経細胞の損傷・変性を抑制することは、当業者にとり容易である。

よって、請求の範囲 1 6 は、文献 1 及び文献 7-9 の組み合わせにより、進歩性を有さない。

[2]

文献 2-6 の各々には、PPAR δ アゴニスト活性を有する化合物を中枢神経細胞死を伴う疾患の改善のための薬効成分とする中枢神経治療剤について記載されており、特にパーキンソン病、脳梗塞・脳出血といった各種疾患を上記治療剤の適用対象疾患とすることも示唆されている（パーキンソン病については文献 2 を、脳梗塞・脳出血については文献 3 を各々参照のこと）。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

よって、請求の範囲 1, 3, 4, 7, 11-16 は、文献 2-6 のいずれかにより進歩性を有さない。

また、PPAR δ アゴニストが、グリア細胞の分化・増殖誘導や、脳の脂質代謝において重要な 2 型アシル-CoA 合成酵素の制御等、神経組織（もしくは神経細胞）の産生・活性化に重要な役割を担っていると考えられることは、文献 7-9 にも記載されているように、本願優先日前既に広く知られたところであったと認められるから、例えば文献 2-6 のいずれかかもしくは文献 1 に記載される PPAR δ アゴニスト化合物、あるいはその他各文献に例示されている L-165041・GW501516 等の周知の PPAR δ アゴニスト化合物を、文献 2-6 で例示されている以外の、中枢神経細胞の損傷・変性もしくは神経細胞死を伴う請求の範囲 1 規定のいずれかの疾患の改善のために適用することは、当業者にとり容易である。

よって、請求の範囲 1, 3, 4, 7, 9, 11-19 は、文献 1, 2-6 のいずれか、及び文献 7-9 のいずれか、の組み合わせによっても、進歩性を有さない。

なお、請求の範囲 9, 17 に関しては、PPAR δ アゴニストとして特に L-165041、GW501516 のいずれかを、特に請求の範囲 1 規定のいずれかの疾患の改善のために適用することにより、各引用文献から予想されるところを超えて優れた効果が奏されることが、例えば他の PPAR δ アゴニストを採用した場合との比較実験等により明らかになれば、進歩性否定の限りではない。

[3]

文献 10-14 のいずれかには、バルプロ酸又はその塩が各種の神経細胞関連疾患の治療剤の有効成分として採用することが記載されており、例えば頭部外傷やパーキンソン病といった各種疾患を上記治療剤の適用対象疾患とすることも示唆されている（頭部外傷については文献 12 の例えば CLAIM10 を、パーキンソン病については文献 13 を各々参照のこと）。

ここで、バルプロ酸又はその塩が PPAR δ アゴニストであることは、例えば文献 15 の記載をみるまでもなく本願優先日前既知であったと認められるし、また、PPAR δ アゴニストが、グリア細胞の分化・増殖誘導や、脳の脂質代謝において重要な 2 型アシル-CoA 合成酵素の制御等、神経組織（もしくは神経細胞）の産生・活性化に重要な役割を担っていると考えられることは、文献 7-9 にも記載されているように、本願優先日前既に広く知られたところであったと認められるから、例えば文献 10-14 のいずれかに記載されるバルプロ酸又はその塩を、神経細胞の損傷・変性を伴う請求の範囲 1 規定のいずれかの疾患の改善のために適用することは、当業者にとり容易である。

よって、請求の範囲 1, 3, 4, 7, 11-16, 18, 19 は、文献 10-14 のいずれか、文献 15、及び文献 7-9 のいずれか、の組み合わせにより、進歩性を有さない。

請 求 の 範 囲

1. (補正後) PPAR δ アゴニストを有効成分として含むパーキンソン病、脳梗塞、頭部外傷、脳出血、脊髄損傷の治療剤。
2. (補正後) PPAR δ アゴニストを有効成分として含む薬剤を投与することによるパーキンソン病、脳梗塞、頭部外傷、脳出血、脊髄損傷の治療方法。
3. PPAR δ アゴニストを有効成分として含む脳梗塞の治療剤。
4. PPAR δ アゴニストを有効成分として含むパーキンソン病の治療剤。
5. PPAR δ アゴニストを有効成分として含む薬剤を投与することによる脳梗塞の治療方法。
6. PPAR δ アゴニストを有効成分として含む薬剤を投与することによるパーキンソン病の治療方法。
7. PPAR δ アゴニストが、細胞死抑制活性を指標として特異的に再選択された PPAR δ アゴニストである請求項 1, 3, 4 に記載の治療剤。
8. PPAR δ アゴニストが、細胞死抑制活性を指標として特異的に再選択された PPAR δ アゴニストである請求項 2, 5, 6 に記載の治療方法。
9. PPAR δ アゴニストが、L-165041 または GW501516 であるところの請求項 1, 3, 4 に記載の治療剤。
10. PPAR δ アゴニストが、L-165041 または GW501516 であるところの請求項

37

2, 5, 6に記載の治療方法。

1 1. (補正後) パーキンソン病、脳梗塞、頭部外傷、脳出血、脊髄損傷の治療剤製造の為の PPAR δ アゴニストの使用。

1 2. 脳梗塞治療剤製造の為の PPAR δ アゴニストの使用。

1 3. パーキンソン病治療剤製造の為の PPAR δ アゴニストの使用。

1 4. PPAR δ アゴニストが細胞死抑制活性を指標として特異的に再選択された PPAR δ アゴニストである請求項 1 1 - 1 3 記載の使用。

1 5. PPAR δ アゴニストが細胞死抑制活性を指標として特異的に再選択された PPAR δ アゴニストである請求項 1 1 - 1 3 記載の使用。

1 6. PPAR δ アゴニストを有効成分として含む中枢神経細胞死抑制剤。

1 7. PPAR δ アゴニストが、L-165041 または GW501516 であるところの請求項 1 6 に記載の中枢神経細胞死抑制剤。

1 8. (追加) PPAR δ アゴニストを有効成分として含む脳出血における中枢神経細胞死抑制剤。

1 9. (追加) PPAR δ アゴニストを有効成分として含む脳梗塞急性期における中枢神経細胞死抑制剤。